

医薬品と粉碎技術 Grinding Technology in Pharmaceuticals

福森 義信
Yoshinobu FUKUMORI



乾燥した薬用植物などを薬研（やげん）で細かい粉にする技術は古い粉碎技術である。植物は、乾燥しても細胞構造が残っており、粉末として服用し、あるいは抽出して煎じ薬とするには、成分の溶出・溶解を促すために構造を壊して微粉体にする必要があるためである。このように、古くから薬作りは粉碎から始まり、今日に至るまで医薬品とは密接にかかわってきた。

昨今の新規開発薬物は、分子量が大きくなり化学構造は複雑になるばかりである。例えば、細胞膜の物質の能動輸送に関わるリセプターと呼ばれるタンパク質に作用する薬物を考えると、それらの相互作用は薬物の化学構造が多機能であるほど特異性が高く、作用が選択的になる。単純な陰イオン性の薬物はタンパク質の陽イオン性の部位と相互作用するであろう。しかし、ほとんどのリセプターは陽イオン性の部位を持っており、その薬物は不特定のリセプターと相互作用することになり、標的以外のリセプターとの相互作用は副作用をもたらすだけになってしまう。その結果、薬物分子は相互作用の特異性を増すために、分子量が大きくなり、多種多様な官能基を有することになる。行きつくところ、薬物は多くの親水基、疎水基を持ち、水にも油にもほとんど溶け難いということにならざるを得ない。このような難（水）溶性薬物の有効性を高めるという課題は、今日に至るまで大きな問題になってきた。これを解決する方法として比表面積を大きくして溶解速度を高めるべく、粉碎技術は大きな役割を果たしてきた。

粉碎技術の進歩は著しく、今日では湿式粉碎法で200 nmぐらいにまで粉碎することは容易になっている。かつては、添加剤との相互作用を利用して非晶質化して溶解度を上げる試みがなされてきた。しかし、保存中の結晶化による溶解度の低下が問題になること

神戸学院大学 薬学部 薬学科
教授
薬学部長 薬学研究科長
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Kobe Gakuin University
Dean and Professor



から、ナノ結晶として用いることが望まれている。乾式粉碎では困難であることから湿式粉碎が行われることになるが、それはナノ粒子懸濁液を生成することになり、そのままでは製剤としての利便性は低い。製剤にするには、乾燥して凝集粒子からなる粉体にして製剤化プロセスに用いることになる。作られた製剤は服用後に崩壊・分散してナノ結晶の比表面積の高さが利用できればよいのであるが、多くの場合それは容易でない。ナノ粒子の懸濁液に再生できたとしても、動物に投与してみると、粒子の消化管内での移動が不安定で、吸収がいつまでも続いて血中薬物濃度が安定しないことが観察されている。さすれば、消化管内移動が安定している粗粒子の表面を粉碎した粒子で被覆してナノ構造を利用することを考える必要があるのかもわからない。このように、すぐれた粉碎技術も、それに続く製品化プロセス、製品特性で有効に活かされて初めて威力を発揮することになりそうである。

錠剤は100年以上の歴史を持つ古い剤形である。高い機能を持つ新剤形の開発が試みられている中で、錠剤の生産高はついに50%を超えるに至っている。高い含量均一性、服用や運搬の利便性、固体であるがゆえの化学的安定性、製造の経済性など、あらゆるタイプの錠剤に共通な利点は他の製剤をはるかにしのぐものである。さらに、この錠剤の増大するシェアの背景には、低コストで機能化できる点がある。早い崩壊と吸収、腸溶性、徐放性、口腔内速崩壊性など、新旧に関わらず、いずれも今日まで重要な機能として利用されている。最近では簡易懸濁性など、時代とともにさらに新しいニーズが生まれてきている。嚥下能力を失った患者は胃まで管を通して栄養分を投与するが、その際に薬物を同時に投与するために、かつては粉碎機で錠剤を粉碎して栄養液に分散させる方法をとってきた。しかし最近では、錠剤を少量の水で崩壊・分散させて混入させてという方法が採られるようになっていく。これが簡易懸濁法といわれる方法であり、臨床からのニーズに由来するものである。

このような中で、製剤技術者が頭に描いてきたことは、多成分からなる錠剤中の粉体の構造であろう。主薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの粒子をどのように分布させれば、錠剤に求められる強度、崩壊性、分散性、溶出性などの多機能を制御できるのかには興味が尽きないところがあり、これらは製品開発には重要である。当然、成分粉体の粒度は構造に大きな

影響を与える。添加剤には低融点物質や高分子材料が多いことから、それらの微粒子化が大きな課題になることは避けられない。例えば、細かい高分子粉体を乾式粉碎で得ることが望まれるが、容易でない。液体窒素を用いた低温粉碎、溶解して微粒子を生成するプロセスの導入を図らざるを得ないかもわからないが、コスト高になる。このようなわけで、粉碎技術は多様であるが、製品の特定の機能化のための粉体を供給するという観点では必ずしも自由に使える技術になっていないという印象はぬぐい難い。

粉碎技術は、他の技術との組み合わせで思いがけない成果を生む可能性があることを最近経験した。若い化学合成の研究者が、我々の粉碎の研究を見て、難水溶性の反応物質を有機溶媒に溶かす必要はなく、ナノにまで粉碎すれば水中で化学反応が可能になると考えたようで、実際、この技術を実現してしまった。化学反応は反応物質を溶媒に溶解してから始まり、水にとけないものは有機溶媒で溶かして行うというのが常識と思われてきたことから、これは驚きであった。結果、環境にやさしい、水系での化学合成プロセスを提案できることになった。

粉碎技術には依然として大きな期待がある。古い技術でありながら、思いがけない新しい展開・応用も経験してきた。今後は、機械技術としてのみでなく、よりカスタマイズされた複合技術として世に提供できるようになればと思っています。
